

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

報告番号

受付番号 医博甲第 2397 号 氏名 王 芬

論文審査担当者 主査 多久和 陽



副査 鈴木 健之



和田 隆志



### 学位請求論文

題 名 Dynamic CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP)-associated changes of DNA methylation in the angiotensinogen gene (CCAAT/エンハンサー結合タンパク(C/EBP)によるアンジオテンシノーゲン遺伝子における DNA メチレーションの動的変化)

掲載雑誌名 Hypertension 2014; 63: 281-288

アンジオテンシノーゲン(AGT)は心血管系や内臓脂肪組織において高血圧や肥満等の病態に重要な役割を果たしている。組織におけるAGTの発現はアルドステロンや高食塩食により影響を受けているが、その調節機構は明らかではない。AGTの遺伝子発現の調節機構を解明するために培養細胞を用いてAGT遺伝子上流のC/EBP結合部位におけるDNAメチレーションと遺伝子発現の関係を検討した。インターロイキン6(IL-6)は組織におけるAGT増加作用を有するが、メチレーションの関与について詳細に検討した。臨床的な意義に関して検討するために、内分泌高血圧患者の内臓脂肪におけるAGTのメチレーションと遺伝子発現の関係及びラットを用いて高食塩食による影響を検討した。

得られた結果は以下の如く要約される。1) AGT遺伝子上流の発現調節部位であるC/EBP結合部位のメチレーション状態が遺伝子発現に関与していた。2) IL-6による24時間の刺激により同部位のメチル化が経時的に低下し、それに伴い遺伝子発現は増加した。刺激を中止することにより高メチレーション状態になり、遺伝子発現も低下したことより、メチル化が比較的短期の刺激により可逆的に影響を受けることが示唆された。メチレーションはメチル化活性酵素により影響され、脱メチル化酵素の関与は見られなかった。3) 非機能性副腎腺腫患者に比して、アルドステロン産生腺腫患者の内臓脂肪においてAGT遺伝子発現の亢進及び低メチル化状態が観察された。また高食塩食負荷によりラット内臓脂肪におけるAGT遺伝子発現の増加、低メチル化状態が観察された。これらの事実から高食塩食やアルドステロンがAGTの発現においてメチル化を介するエピジェネティックな作用を有することが示唆された。

以上、本研究はアンジオテンシノーゲン遺伝子発現調節のエピジェネティック調節機構を解明し、病態生理学・医学に貢献し、学位に値すると評価された。